

⑩ 日本国特許庁 (JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

平4-154732

⑬ Int. Cl. 5

C 07 B 57/00
C 07 C 209/88
211/27
213/10
215/02
227/34
229/02

識別記号

360

厅内整理番号
8217-4H
6917-4H
6917-4H
6742-4H
6742-4H
6742-4H

⑭ 公開 平成4年(1992)5月27日

審査請求 未請求 請求項の数 1 (全4頁)

⑮ 発明の名称 光学分割法

⑯ 特 願 平2-277791

⑰ 出 願 平2(1990)10月18日

特許法第30条第1項適用 1990年5月14日、社団法人日本分析化学会発行の「第51回分析化学討論会講演要旨集」に発表

⑯ 発明者 蒲生 啓司 高知県高知市仁井田2592-6 仁井田住宅624

⑰ 出願人 日本化薬株式会社 東京都千代田区富士見1丁目11番2号

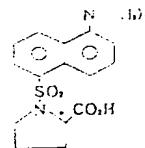
明細書

1. 発明の名称

光学分割法

2. 特許請求の範囲

甲 光学対掌アミン類を式



(1)

本発明は光学対掌な、アミン類の誘導体化物の光学分割法に関する。本発明により、医薬、食品添加物やその原料として有用なアミン類特にアミノ酸等の光学対掌体を分割し、分離することができる。

＜従来の技術＞

アミン類をキラルな誘導体化試薬を反応させ、誘導体化物とし、その光学対掌体を光学分割することは、J. Chromatogr. 152 (1978) 413 や Anal. Chem. 59 (1987) 1191, J. Chromatogr. 205 (1981) 325 などで知られている。

＜発明が解決しようとする課題＞

しかし従来の光学分割の方法はキラルな誘導体化試薬高純度かつ安価で得にくかったり、光学分割できる光学対掌体の種類が少ないなどの欠点があった。

＜課題を解決するための手段＞

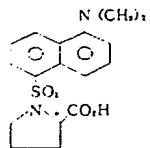
本発明者は上記の欠点を解決すべく継続研究した結果本発明に達した。すなわち本発明は、

示されるダンシル-レーブロリンと反応させ該アミン類の誘導体化物(アミド化物)を製造し、該誘導体化物をクロマトグラフィーによって分離し、蛍光検出することを特徴とする光学対掌な、アミン類の誘導体化物の光学分割法。

3. 発明の詳細な説明

＜産業上の利用分野＞

式



①

て示されるキラルなダンシル-レープロリン（以下DLP）と反応させ該アミン類の誘導体化物（アミド化合物）を製造し、該誘導体化物をクロマトグラフィーによって分離し、蛍光検出することにより光学対掌な、アミン類の誘導体化物を光学分割することを見い出した。

以下本発明を詳細に説明する。

本発明に利用できるアミン類としては例えば、アラニン、フェニルアラニン、 α -アミノ- α -ブチロラクトン、2-アミノ-1-ブロバノール、1-アミノ-2-ブロバノール、フェニルエタノールアミン、N-メチルフェニルエタノールアミン、 α -メチルベンジルアミン、

好ましくは高速液体クロマトグラフィーによって光学対掌体を分離することができる。高速液体クロマトグラフとしては例えばShimpack CLC-ODS (M) (島津製作所製) 等の逆相クロマトグラフィー用カラムを用いることができる。移動相としては例えば水/メタノール又は水/アセトニトリル等の混合溶液を用いることができる、カラムに注入された誘導体化物は例えば上記の検出器で蛍光を検出した。分離された誘導体化物（アミド体）は常法（無機酸又は有機酸の存在下加水分解することにより光学対掌アミン類とすることができる。

＜実施例＞

以下本発明を実施例により説明する。

実施例1.

光学対掌アミン類のN,N-ジメチルホルムアミド溶液（10 μ M）0.2 mLにDLPのN,N-ジメチルホルムアミド溶液（10 μ M）0.2 mLを加え、更にシアノリン酸ジエチル（22 μ M N,N-ジメチルホルムアミド溶液）及

メジエカルトリル（RS）メチオニトニカルトリル（RR'）、2-アミノ-1-ブタノール、sec-ブチルアミン、2-メチルビペリジン、エフェドリン、プロブラメル、3-メチルビペリジンなどがあげられるがこれらに限定されるものではない。

次に式①のDLPとアミン類との反応は、例えばN-ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、N-メチルピロリドン、アセトアミド、N,N-ジエチルホルムアミドなどの溶媒中所望によりシアノリン酸ジエチル（ジエチル縮合剤）及び又はトリエチルアミン等の塩基の存在下好ましくは室温で反応させDLPのカルボキシル基と、アミン類のアミノ基が結合したアミド体（誘導体化物）を生成させることができる。

この誘導体化物はジアステレオマー体として得られ、次いでこれを反応液のまま又は生成物を単離したのち蛍光検出器（例えばShimadzu-RF-535）を備えた、クロマトグラフ。

ジトリエチルアミン（42 μ M N,N-ジメチルホルムアミド溶液）を各0.1 mLを加えた後、1分間放置した。

次に分離カラムとして、Shim-pack ODS (M) (4.6 mm \times 25.0 cm) を用い、移動相として、水/メタノール又は水/アセトニトリルの混合溶液を定組成条件下で高速液体クロマトグラフィ分離を行った。誘導体化物の反応液をカラムに注入し、蛍光検出した。（移動相の流速：0.6 ~ 0.7 mL/min、カラムの温度：4.5 °C、蛍光検出：Ex. 515 nm, 345 nmで励起）D L -アラニンメチルエステルのDLP誘導体のカラムクロマトグラムを第1図に示した。クロマトグラム上のピークの成分についてはHPLCによりDLP由来のアミドであることを確認した。種々のアミン類については高速液体クロマトグラフィーにより分析した結果を表1に示した。

特開平4-154732 (3)

表1. 光学分離アミドとDLPから誘導されたアスチレオマー性なアミドの高速液体クロマトグラフィーによる分離

Compounds	K ¹	α^2	R _f ³	Cond ⁴
Alanine ⁵	3.43	1.12	2.30	(A)
	3.84			
Phenylalanine ⁶	2.69	1.07	1.18	(B)
	2.84			
2-Amino-1-propanol	2.97			
	2.99	1.04	0.55	(C)
2-Amino-1-butanol	2.47			
	3.23	1.05	0.85	(C)
1-Amino-2-propanol	3.35			
	3.72	1.01	0.28	(D)
Phenylethanolamine	3.78			
	7.70	1.31	0.26	(D)
N-Methylphenylethanolamine	7.80			
	3.31	1.08	1.50	(A)
Norephedrine (P.S.)	3.53			
	6.93	1.06	1.50	(C)
Norpseudoephedrine (R.R.)	7.36			
	3.55	1.04	0.78	(B)
α -Methylbenzylamine	3.66			

1) Capacity ratio(キャパシティ比)、2) Separation factor(分離係数)、
3) Resolution value(分離度)、4) Mobile phase: (A)70%MeOH/(B)30%MeOH,
(C)50%AcCN/(D)60%MeOH、5) Methyl ester

本発明の効果

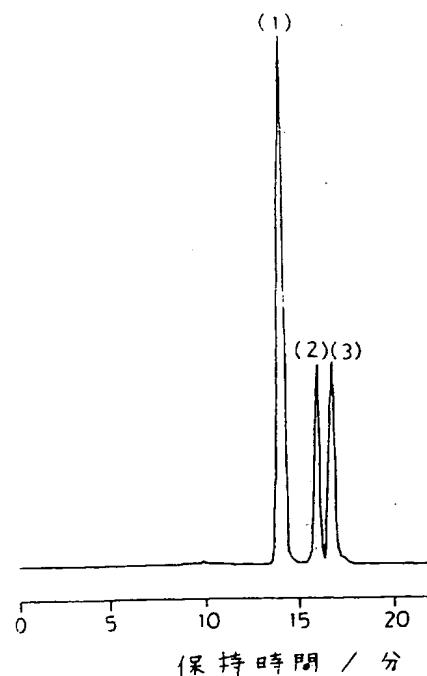
表1のR_f等の値から本発明の光学分割法により光学対異アミンが効率よく分離できることを証明した。

4. 図面の簡単な説明

第1図はアラニン(a)とフェニルアラニン(b)のDLP誘導体のクロマトグラフを示す。
(1)…L-アラニンのDLP誘導体のピーク、
(2)…D-アラニンのDLP誘導体のピーク、
(3)…L-フェニルアラニンのDLP誘導体のピーク、(4)…D-フェニルアラニンのDLP誘導体のピーク。

第2図はフェニルエタノールアミンとN-メチルフェニルエタノールアミンのDLP誘導体のクロマトグラムを示す。 (1)…D,L-フェニルエタノールアミンのDLP誘導体(未分割)のピーク、(2)…L-メチルフェニルエタノールアミンのDLP誘導体のピーク、(3)…D-メチルフェニルエタノールアミンのDLP誘導体のピーク。

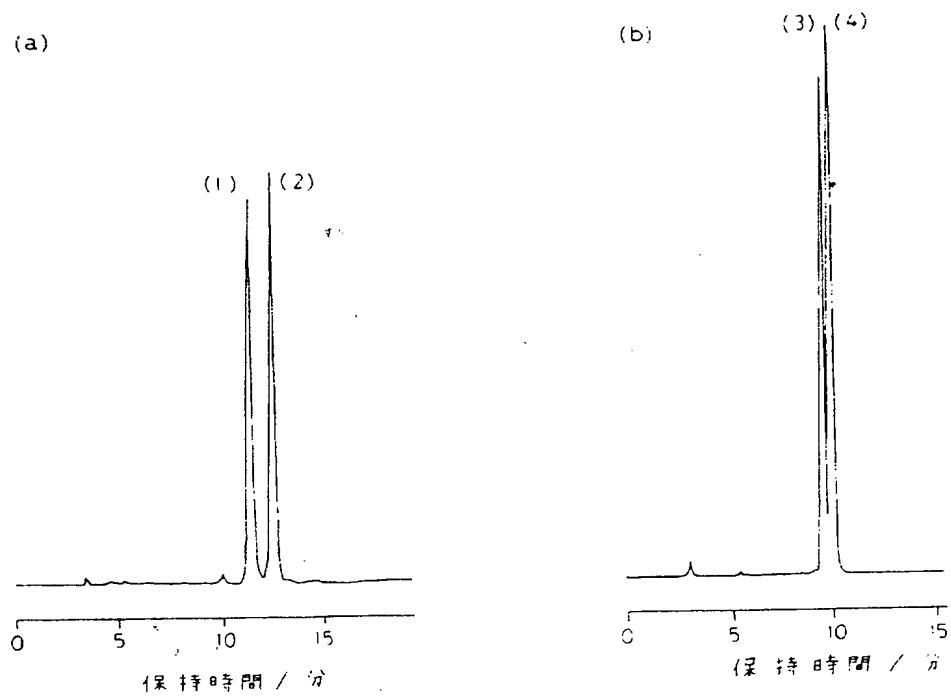
第2図



第3図はノレフエドリンとメルブファイトフェトロリジンのDLP誘導体のクロマトグラムを示す。
(1)…(1R, 2S)-ノルフェドリンのDLP誘導体のピーク、(2)…(1R, 2R)-メルブファイトフェトロリジンのDLP誘導体のピーク、(3)…(1S, 2R)-ノレフエドリンのDLP誘導体のピーク。

特許出願人 日本化薬株式会社

第 1 図



第 3 図

